

L1 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
AN 1996-348971 [35] WPINDEX
DNC C1996-110087

TI Hyaluronic acid prodn. promoter - contains yeast extract and is useful for
preventing ageing of skin.

DC B04 D16 D21

PA (KANE) KANEBO LTD

CYC 1

PI JP 08163983 A 19960625 (199635) * 7 C12N009-50 <--
JP 3213189 B2 20011002 (200164) 7 C12P019-26

ADT JP 08163983 A JP 1994-333993 19941215; JP 3213189 B2 JP 1994-333993
19941215

FDT JP 3213189 B2 Previous Publ. JP 08163983

PRAI JP 1994-333993 19941215

IC ICM C12N009-50

ICS A61K035-72

ICA C12P019-26

AB JP 08163983 A UPAB: 19960905

Hyaluronic acid prodn. promoter contains yeast extract as the active
component.

USE/ADVANTAGE - Can be used for treatment of disease accompanied by
abnormal decomposition of hyaluronic acid and for prevention of ageing of
skin. Promoter promotes hyaluronic acid productivity of human skin
fibroblast and is safe to humans.

In an example, normal human fibroblast Detroit 551 was cultured in
MEM medium contg. inactivated FBX at 37 deg C for 3 days. Microbe was
washed with PBS and MEM medium and cultured in MEM medium contg. 0.1 %
yeast extract at 37 deg.C for 3 days. Culture supernatant was heated at
100 deg.C for 10 minutes and amt. of hyaluronic acid was analysed by
binding protein assay. 249.5 microgram/ml of hyaluronic acid was produced
compared to 91.3 microgram/ml for control with no addn. of yeast extract.
Lotion contg. 5 pts. ethanol, 5 pts. glycerol, 0.5 pt polyoxyethylene (60)
hydrogenated castor oil, 0.02 pt. methyl paraoxy benzoate, 0.05 pt.
perfume, 0.03 pt. yeast extract and balance, water to 100 pts. was prepd.
Ointment bath liquid, cream gel and hair tonic contg. yeast extract were
also prepd.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B04-C02; B04-F09; B11-A01; B14-N17; B14-R01; B14-R05; D05-H09;
D08-B04; D08-B09A

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-163983

(43) 公開日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int. Cl.⁶
C12N 9/50
// C12P 19/26

識別記号

F I

7432-4B

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平6-333993
(22) 出願日 平成6年(1994)12月15日

(71) 出願人 000000952
鐘紡株式会社
東京都墨田区墨田五丁目17番4号
(72) 発明者 佐用 哲也
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘
紡株式会社生化学研究所内
(72) 発明者 酒井 進吾
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘
紡株式会社生化学研究所内
(72) 発明者 井上 紳太郎
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘
紡株式会社生化学研究所内

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸産生促進剤

(57) 【要約】

【構成】 酵母エキスを有効成分として含有することを特徴とするヒアルロン酸産生促進剤。

【効果】 本発明のヒアルロン酸産生促進剤は、ヒト皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸産生能を促進させることから、皮膚の老化防止またはヒアルロン酸の異常分解を伴う疾病の治療に使用でき、且つ人体に対して安全である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 酵母エキスを有効成分として含有することを特徴とするヒアルロン酸産生促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ヒト皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸産生能を促進させることにより、皮膚の老化防止またはヒアルロン酸の異常分解を伴う疾病の治療に使用できる所の、且つ人体に対して安全なヒアルロン酸産生促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒアルロン酸は、細胞間隙への水分の保持、組織内にゼリー状のマトリックスを形成することに基づく細胞の保持、組織の潤滑性と柔軟性の保持、機械的障害などの外力への抵抗、および、細菌感染の防止など多くの機能を有している（BIO INDUSTRY、8巻、346頁、1991年）。

【0003】たとえば、皮膚のヒアルロン酸は、齢をとるにつれて減少し、その結果、小ジワやかさつきなどの老化をもたらすといわれている。

【0004】このような老化した皮膚の改善剤として、コラーゲンやヒアルロン酸を配合した化粧料が数多く提案されているが、表面の保湿効果が改善されるだけであり、本質的に老化肌を改善するものではない。その他、皮膚細胞賦活剤としてビタミン類や生薬類が使用されているが、やはり、老化肌の治療にまでは至っていないのが現状である。

【0005】また、関節液中のヒアルロン酸は、関節軟骨の表面を覆い、関節機能の円滑な作動に役立っている。正常人関節液中のヒアルロン酸濃度は約2.3mg/mlであるが、慢性関節リウマチの場合、関節液中のヒアルロン酸濃度は約1.2mg/mlへと低下し、同時に関節液の粘度も著しく低下する（Arthritis Rheumatism、10巻、357頁、1967年）。

【0006】また、化膿性関節炎や痛風性関節炎などでも慢性関節リウマチの場合と同様、ヒアルロン酸含量の低下が起こることが知られている〔結合組織（金原出版）、481項、1984年〕。

【0007】上記疾患において、潤滑機能の改善、関節軟骨の被覆・保護、疼痛抑制および病的関節液の性状改善をするために、関節液中のヒアルロン酸量を増加させることが考えられる。たとえば、慢性関節リウマチ患者にヒアルロン酸ナトリウムの関節注入療法を行うと、上記の改善が認められている（炎症、11巻、16頁、1991年）。

【0008】同様に、外傷性関節症、骨関節炎や変形性関節症においても、ヒアルロン酸の関節注入療法により上記の改善効果が報告されている〔結合組織と疾患（講談社）、246頁、1980年〕。

【0009】しかし、上記疾患の治療は長期にわたり、しかも医師の処方が必要とする。従って、日常生活の中で手軽に治療できるヒアルロン酸産生促進剤を含有させた軟膏あるいはゲルが望まれていた。

【0010】また、熱傷受傷後の治癒過程で、壊死組織の下方から増生してくる肉芽組織の初期から組織全体が肉芽組織に置き換えられるまでの期間では、肉芽中にヒアルロン酸が著しく増加することが知られており〔結合組織と疾患（講談社）、153頁、1980年〕、熱傷の初期の治療薬としても、ヒアルロン酸産生促進剤が期待されている。

【0011】ヒト細胞のヒアルロン酸を産生促進する薬剤としてはインシュリン様成長因子-1や上皮成長因子（Biochimica Biophysica Acta、1014、305頁、1989年）およびインターロイキン-1（日本産科婦人科学会雑誌、41巻、1943頁、1989年）などのサイトカイン、あるいはフォルボールエステル（Experimental Cell Research、148巻、377頁、1983年）などが知られているが、いずれも化粧品、入浴剤や医薬品として安心して使用できるものではない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的とするところは、ヒト皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸産生能を促進させることにより、皮膚の老化防止またはヒアルロン酸の異常分解を伴う疾病の治療に使用できる所の、且つ人体に対し安全なヒアルロン酸産生促進剤を提供するにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】上述の目的は、酵母エキスを有効成分として含有することを特徴とするヒアルロン酸産生促進剤によって達成される。

【0014】以下、本発明の構成について詳説する。

【0015】本発明に用いられる酵母エキスとしては、サッカロマイセス属（Saccharomyces 属）などの培養液の乾燥末または市販の酵母エキスであればいずれでも良く、具体的には、エビオス社製酵母エキス、BRROKS社製酵母エキス、DIFCO社製酵母エキス、OXIDO社製酵母エキスなどが挙げられる。

【0016】本発明のヒアルロン酸産生促進剤は、それ自身で、培養細胞または生体細胞に適用して、ヒアルロン酸産生を促進することができるが、酵母エキスの種類に応じて通常の化粧料、医薬に使用される公知の成分と任意に組み合わせて使用することができ、また通常の化粧料、医薬の組成物形態にするのも良い。

【0017】本発明のヒアルロン酸産生促進剤および組成物の形態は、液剤、固形剤あるいは半固形剤のいずれでもよく、好ましくは軟膏、ゲル、クリーム、スプレー剤、貼付剤、ローション、パック類、乳液、パウダーおよび入浴剤等が挙げられる。

【0018】これらの組成物を製造するのに使用される賦形剤または補助剤は、通常、同目的に使用されるものから剤形に応じて適宜選択すればよく、特に限定されるものではないが、たとえば、ワセリン、スクワラン等の炭化水素、ステアリルアルコール等の高級アルコール、ミリスチン酸イソプロピルなどの高級脂肪酸低級アルキルエステル、ラノリン酸等の動物性油脂、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリエチレンアルキルエーテルリン酸等の界面活性剤、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の防腐剤、蝋、樹脂、各種香料、各種色素、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、乳酸等の各種無機塩や各種酸、水、およびエタノール等が挙げられ、得られた組成物の例としては、化粧品、入浴剤あるいは医薬品等が挙げられる。

【0019】酵母エキスの適用組成物中における含有量は、適用対象物により異なり、一概には規定できないが、0.01~0.3% (W/W) が好ましく、さらに好ましくは0.03~0.1% (W/W) である。ただし、入浴剤のように使用時に希釈されるもの場合は、さらに含有量を増やすことができる。

【0020】また、本発明のヒアルロン酸産生促進剤によって培養細胞にヒアルロン酸を産生させる時は、細胞の培養液中に、酵母エキス量として0.01% (W/V) 以上含有させるのが好ましく、さらに好ましくは0.03~0.1% (W/V) である。

【0021】本発明で言うヒアルロン酸の異常分解を伴う疾病とは、例えばリウマチ、変形性関節症、歯肉炎などを意味する。

【0022】

【発明の効果】本発明のヒアルロン酸産生促進剤は、ヒト皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸産生能を促進させ、且つ人体に対して安全である（後記試験例1および2）ことから、皮膚の老化防止またはヒアルロン酸の異常分解を伴う疾病の治療に使用でき、る。

【0023】

【実施例】実施例に先立って、本発明の効果を示す試験例を記載する。なお、各試験に用いる試薬の調製法および測定法は次の通りである。

【0024】(a) MEM培地の調製法

Minimum Essential Medium (大日本製薬製、10-101) 10.6gにそれぞれ終濃度として1% (V/V) Non Essential Amino Acid (大日本製薬製、16-810)、1mMピルビン酸ナトリウム (大日本製薬製、16-820)、1.2% (W/V) 炭酸水素ナトリウムを添加し、蒸留水を加えて1lとした後、炭酸ガスを吹き込んでpHを約7にした（以下MEM培地と略記する）。

【0025】(b) ウシ胎仔血清 (FBS) の非働化 FBS (Irvine Scientific 製) を56℃で30分間加熱処理した。

【0026】(c) PBSの調製法

塩化ナトリウム8g、塩化カリウム0.2g、リン酸水素二ナトリウム・12水塩2.9g、リン酸二水素カリウム0.2gを精製水1lに溶解し、Phosphate Buffered Saline (以下PBSと略す) とした。

【0027】(d) トリプシン溶液

0.1%トリプシン (シグマ製) 含有PBS。

【0028】(e) 緩衝液H

0.1M酢酸ナトリウムおよび0.02% (W/V) アジ化ナトリウム含有0.5M 2-(N-モルフォリ) エタンスルホン酸-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH6.0)。

【0029】(f) 緩衝液C

0.15M塩化ナトリウム、0.02% (W/V) アジ化ナトリウムおよび0.05%ブリッジ-35含有50mMトリス塩酸緩衝液 (pH7.5)。

【0030】(g) プロナーゼ溶液

200μg/mlプロナーゼ (カルビオケム-ベアリング・コーポレーション製、*Streptomyces griseus* 由来)、0.15M塩化ナトリウムおよび0.02%アジ化ナトリウム含有0.5Mトリス塩酸緩衝液 (pH8.0)。

【0031】(h) ヒアルロニダーゼ溶液

6TRU/mlヒアルロニダーゼ (EC 4.2.2.1、生化学工業製、*Streptomyces hyalurolyticus* 由来) を含む緩衝液H。

【0032】(試験例1) 酵母エキスのヒアルロン酸産生促進作用

細胞培養

正常ヒト線維芽細胞株 (デトロイト551株 (ATCC CCL 110)) の細胞数を10% (V/V) の非働化FBSを含むMEM培地にて1x10⁵ 個/mlに調整し、12穴プレート (ファルコン製) に1mlずつ播種し、95% (V/V) 空気-5% (V/V) 炭酸ガスの雰囲気下、37℃で3日間静置培養した。

【0033】培養上清を吸引除去し、PBSで2回およびMEM培地で1回それぞれ1ml/ウェルで洗浄後、終濃度0.1% (W/V) の酵母エキスを含有MEM培地 (10% (V/V) 非働化FBSを含む) を1mlずつ各ウェルに添加し、ヒアルロン酸産生量の測定用とした。

【0034】上記2種類のプレートを95% (V/V) 空気-5% (V/V) 炭酸ガスの雰囲気下、37℃で3日間静置培養した。

【0035】ヒアルロン酸産生量の測定1 (バインディングプロテインアッセイ法)

ヒアルロン酸産生量の測定用各ウェルから培養上清を回収し、100℃で10分間加熱した後、ウシ鼻軟骨由来のヒアルロン酸結合タンパク質を利用したバインディングプロテインアッセイ法（基礎と臨床、26巻、8号、269頁、1992年）で培養上清中のヒアルロン酸を定量した。

【0036】各社製造の酵母エキス（DIFCO社製、

OXIDO社製、エビオス社製）を添加したときの培養上清中のヒアルロン酸産生量を測定した（表1）。その結果、いずれの酵母エキスもデトロイト551株のヒアルロン酸産生量が上昇することがわかった。

【0037】

【表1】

酵母エキス 〔0.1% (W/V)〕	ヒアルロン酸産生量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
無添加	91.3
DIFCO社製	156.6
OXIDO社製	249.5
エビオス社製	190.1

【0038】（試験例2）酵母エキスのヒアルロン酸産生促進作用

細胞培養

試験例2と同様にして、正常ヒト繊維芽細胞を培養した。

【0039】培養上清を吸引除去し、PBSで2回およびMEM培地で1回それぞれ1ml/ウェルで洗浄した。

【0040】つぎに、終濃度0.03%、0.1%、0.3% (W/V) となるように酵母エキス（BROOKS社製）を添加した10 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ グルコサミン塩酸塩D-〔1,6-³H (N)〕（デュ・ボン製、NET-557A：以下〔³H〕グルコサミンという）を含むMEM培地（10% (V/V) 非働化FBSを含有）を1mlずつ各ウェルに添加し、ヒアルロン酸の測定用とした（n=3）。

【0041】上記のプレートを95% (V/V) 空気-5% (V/V) 炭酸ガスの雰囲気下、37℃で3日間静置培養した。

【0042】ヒアルロン酸産生量の測定2（〔³H〕グルコサミン取り込み活性法）

ヒアルロン酸産生量の測定用ウェルから培養上清を回収し、100℃で10分間加熱した後、その中の0.72mlにプロナーゼ溶液0.08mlを加え、ヒアルロン酸に結合した蛋白質を分解させた。

【0043】37℃で18時間静置した後、100℃で10分間加熱処理し、プロナーゼを失活させた。

【0044】次に、上記反応液0.8mlのうち0.3mlずつを2つのチューブにいれ、一方には緩衝液H

0.3mlを、他方にはヒアルロニダーゼ溶液0.3mlを加え37℃で18時間静置した後、100℃で10分間加熱処理し、ヒアルロニダーゼを失活させた。

【0045】ヒアルロニダーゼ無添加およびヒアルロニダーゼ添加の上記各反応混液0.6mlのうち、それぞれ0.5mlを、0.15M塩化ナトリウム、0.02%アジ化ナトリウムおよび0.05%ブリッジ-35含有50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.5）で平衡化したSephadex G-50カラム（ファルマシア製）に供し、2.5～3.5mlの高分子量画分を分取した。

【0046】各高分子量画分2.0mlのうちの1mlに10mlのシンチゾールEX-H（同仁化学研究所製）を添加し、液体シンチレーション・カウンター（アロカ製）により高分子量画分に取り込まれた〔³H〕放射活性を測定した。

【0047】ヒアルロニダーゼ無添加で高分子量画分に取り込まれた〔³H〕放射活性値（DPM/ウェル）から、ヒアルロニダーゼによってヒアルロン酸を特異的に分解したときの高分子量画分に取り込まれた〔³H〕放射活性値（ベース）を引いた値をヒアルロン酸産生量（DPM/ウェル）とした。

【0048】BROOK社製酵母エキスを終濃度0.03%、0.1%、0.3% (W/V) で添加したときの培養上清中のヒアルロン酸産生量を測定した（表2）。その結果、いずれの濃度においてもデトロイト551株のヒアルロン酸産生量が上昇していることがわかった。

【0049】

【表2】

BROOKS社製 酵母エキス (%)	取り込み活性 ($\times 10^4$ DPM/ウェル)	標準誤差
0	4.09	± 0.61
0.03	6.31	± 0.66
0.1	5.92	± 0.94
0.3	5.71	± 0.96

【0050】以下に本発明の実施例を挙げる。なお、表中の値は重量%を示す。

【0051】実施例1～5（クリーム）

下記に示す組成でクリームを調製した。

【0052】

【表3】

配 合 組 成		実 施 例				
		1	2	3	4	5
A	セタノール	3	3	3	3	3
	親油性モノステアリン酸	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	グリセリン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	ポリオキシエチレン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	セチルエーテル (20B.O.)	5	5	5	5	5
B	流動パラフィン	1	1	1	1	1
	トリ-2-エチルヘキサン					
	グリセリン					
C	メチルポリシロキサン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	パラオキシ安息香酸	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	ブチルエステル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	メチルエステル	0.03	0.1	0	0	0
	エデト酸二ナトリウム	0	0	0.1	0	0
D	BROOKS社製酵母エキス	0	0	0	0.1	0
	DIFCO社製酵母エキス	0	0	0	0	0.1
	OXIDO社製酵母エキス	0	0	0	0	0
	エビオス社製酵母エキス	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
	N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	5	5	5	5	5
合 計		残量	残量	残量	残量	残量
		100	100	100	100	100

【0053】調製法：成分（A）を80℃で均一に混合溶解した後、それに成分（B）を混合溶解した（混合液I）。これとは別に、成分（D）を80℃で均一に混合溶解した後、それに成分（C）を混合溶解した（混合液II）。つぎに、混合液Iに、徐々に混合液IIを加えて、充分攪拌しながら30℃まで冷却し、クリームを得

た。

【0054】実施例6～10（ローション）

下記に示す組成でローションを調製した。

【0055】

【表4】

配 合 組 成	実 施 例				
	6	7	8	9	10
エタノール	5	5	5	5	5
グリセリン	5	5	5	5	5
ポリオキシエチレン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬化ヒマシ油 (60E.O.)					
パラオキシ安息香酸メチルエステル	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
香料	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
BROOKS社製酵母エキス	0.03	0.1	0	0	0
DIFCO社製酵母エキス	0	0	0.1	0	0
OXIDO社製酵母エキス	0	0	0	0.1	0
エビオス社製酵母エキス	0	0	0	0	0.1
水	残量	残量	残量	残量	残量
合 計	100	100	100	100	100

【0056】調製法： 各成分を混合溶解して、ローションを調製した。

【0058】

【表5】

【0057】実施例11～14（入浴剤）

配 合 組 成	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
硫酸ナトリウム	85	85	85	85
香料および界面活性剤	適量	適量	適量	適量
有機色素	適量	適量	適量	適量
BROOKS社製酵母エキス	10	0	0	0
DIFCO社製酵母エキス	0	10	0	0
OXIDO社製酵母エキス	0	0	10	0
エビオス社製酵母エキス	0	0	0	10
炭酸水素ナトリウム	残量	残量	残量	残量
合 計	100	100	100	100

【0059】調製法：各成分を混合し、入浴剤を調製した。なお、この入浴剤は使用時に約3000倍に希釈される。

【0060】実施例15～19（軟膏）

【0061】

【表6】

配 合 組 成		実 施 例				
		15	16	17	18	19
A	スクワレン	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	白色ワセリン	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
	ステアリルアルコール	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7
	ミリスチン酸イソプロピル	6	6	6	6	6
	モノステアリン酸	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
	ポリエチレングリコール (2E.O.)					
	ポリオキシエチレン	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	アルキルエーテルリン酸 (2E.O.)					
B	モノステアリン酸グリセリン	2	2	2	2	2
	パラオキシ安息香酸ブチルエステル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	パラオキシ安息香酸メチルエステル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	プロピレングリコール	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
	BROOKS社製酵母エキス	0.03	0.1	0	0	0
	DIFCO社製酵母エキス	0	0	0.1	0	0
	OXIDO社製酵母エキス	0	0	0	0.1	0
	エビオス社製酵母エキス	0	0	0	0	0.1
水		残量	残量	残量	残量	残量
合 計		100	100	100	100	100

【0062】調製法： 上記（B）の各成分を湯浴で80℃に加温しながら混合し、これを、80℃に加温した

上記(A)の各成分の混合物中に攪拌しながら徐々に加えた。つぎに、ホモジナイザー(Tokusyukika Kogyo製)で2.5分間激しく攪拌(2500rpm)して各成分を充分乳化分散させた後、攪拌し

ながら徐々に冷却して軟膏を得た。

【0063】実施例20~24(ゲル)

【0064】

【表7】

配合組成		実施例				
		20	21	22	23	24
A	カルボキシビニルポリマー	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
B	エタノール	10	10	10	10	10
	ジイソプロパノールアミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	モノラウリン酸ポリオキシ	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	エチレンソルビタン(20E.O.) 香料	適量	適量	適量	適量	適量
C	グリセリン	5	5	5	5	5
	BROOKS社製酵母エキス	0.03	0.1	0	0	0
	DIFCO社製酵母エキス	0	0	0.1	0	0
	OXIDO社製酵母エキス	0	0	0	0.1	0
	エビオス社製酵母エキス	0	0	0	0	0.1
D	水	残量	残量	残量	残量	残量
合計		100	100	100	100	100

【0065】調製法：(A)を一部の水(D)で膨潤 20 て分散し、ゲルを得た。

させ、残りの水(D)で成分(C)を溶解させた後、両者を均一に混合した(混合液I)。成分(B)を均一に混合解させた(混合液II)。混合液Iに混合液IIを加え

【0066】実施例25~29(ヘートニック)

【0067】

【表8】

配合組成		実施例				
		25	26	27	28	29
A	エタノール	70	70	70	70	70
	香料可溶化剤	適量	適量	適量	適量	適量
	香料・色素	適量	適量	適量	適量	適量
B	酢酸dl- α -トコフェロール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	塩酸アルキルジアミノエチル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	グリチルリチン酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	プロピレングリコール 1-メントール	3 0.1	3 0.1	3 0.1	3 0.1	3 0.1
C	乳酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	キレート剤	適量	適量	適量	適量	適量
	BROOKS社製酵母エキス	0.03	0.1	0	0	0
	DIFCO社製酵母エキス	0	0	0.1	0	0
	OXIDO社製酵母エキス	0	0	0	0.1	0
	エビオス社製酵母エキス	0	0	0	0	0.1
	水	残量	残量	残量	残量	残量
合計		100	100	100	100	100

【0068】調製法：香料可溶化剤で香料を溶解した後、常温で攪拌しながらエタノールに加えて溶解し、成分(B)を順次加えて溶解した(混合液I)。成分

(C)を溶解させ、攪拌しながら混合液Iに加えて均一にした後、ろ過してヘートニックを得た。